

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

102 32 094.2

REC'D 17 NOV 2003

Anmeldetag:

15. Juli 2002

WIPO PCT

Anmelder/Inhaber:

Gesellschaft für Biotechnologische Forschung
mbH (GBF), Braunschweig/DE

Erstanmelder: Professor Dr. Gerhard Höfle,
Braunschweig/DE

Bezeichnung:

5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

IPC:

C 07 D, A 61 K

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 28. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident

In Auftrag

Stech

15. Juli 2002/ch

Unser Zeichen: 13171
Neue Deutsche Patentanmeldung
Hoefle

5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone, bei denen es sich um 16-gliedrige cytotoxische Makrolide der Formel I mit einem Anwendungspotential in der Krebstherapie und bei der Behandlung anderer Zellwachstumsstörungen handelt.

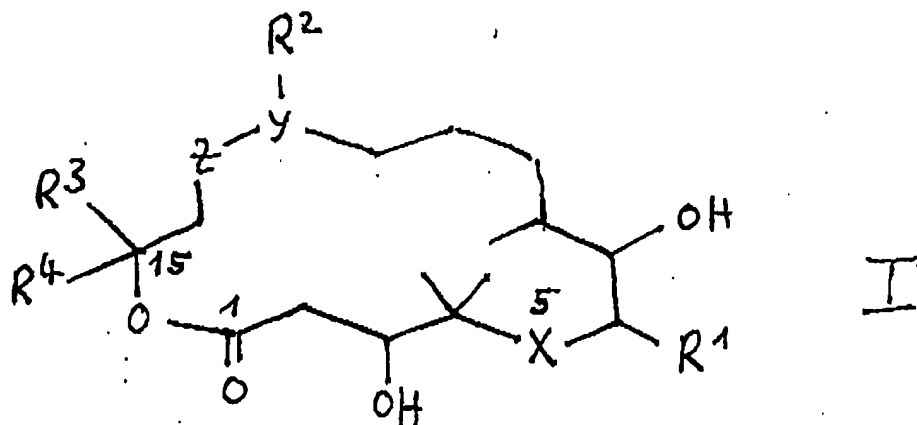
Epothilone sind bekannt. Sie sind zugänglich durch Fermentation des Myxobakteriums *Sorangium cellulosum* (GBF), durch Semisynthese (GBF, BMS), durch Genetic Engineering und heterologe Expression (Kosan Biosciences),

durch Totalsynthese (Danishefsky, Nicolaou, Schinzer, Novartis, Schering).

Allen bisher bekannt gewordenen Epothilonen ist gemeinsam, dass sie in 5-Position eine Ketogruppe ($X = \text{Carbonyl}$) und am C15-Atom einen Wasserstoff tragen ($R^3 = H$). Die vorliegende Erfindung betrifft nun Epothilone, die im Unterschied zum bekannten Stand der Technik entweder

- (1) für X eine Sulfoxidgruppe oder
- (2) am C15-Kohlenstoffatom mit R^3 eine Alkyl- oder Alkenylgruppe oder
- (3) sowohl eine Sulfoxidgruppe X als auch eine Alkyl- oder Alkenylgruppe als Rest R^3 aufweisen.

Die Erfindung betrifft also Epothilone der folgenden allgemeinen Formel I:



mit den folgenden Bedeutungen:

$X = >C=O$ oder $>S=O$

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder C_{2-6} Alkenyl

$R^2 = H$ oder C_{1-6} -Alkyl

$Y-Z = >C=C<$ oder $>\underline{C-O-C}<$ (Epoxidring)

$R^3 = H$, C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl

$R^4 =$ Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder $-C(R^5)=CH-R^6$,

wobei

$R^5 = H$ oder CH_3 und

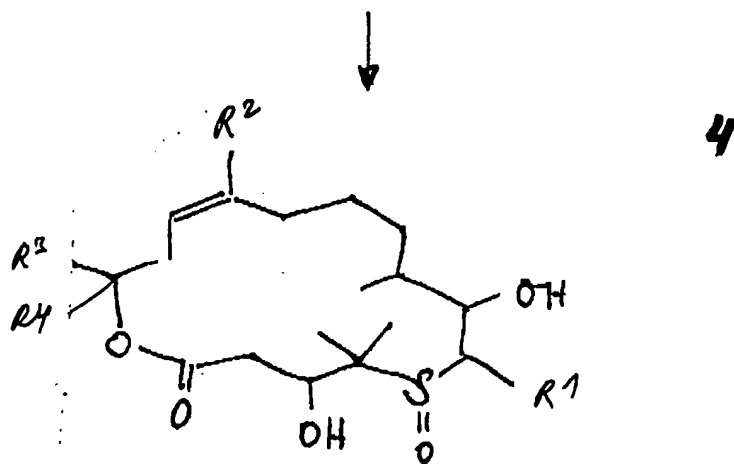
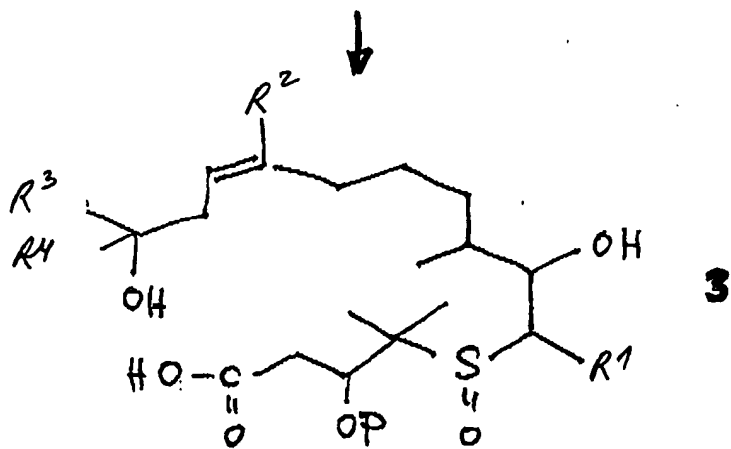
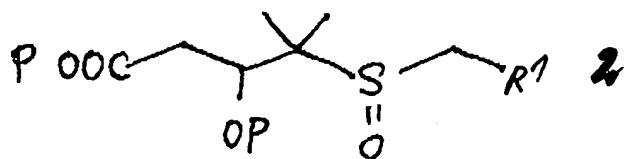
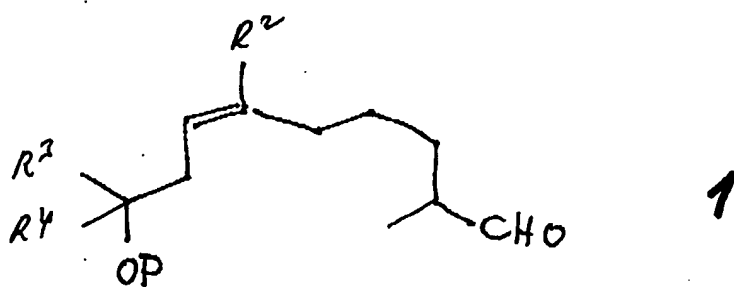
$R^6 =$ Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht $>C=O$ bedeutet, wenn $R^3 = H$ ist.

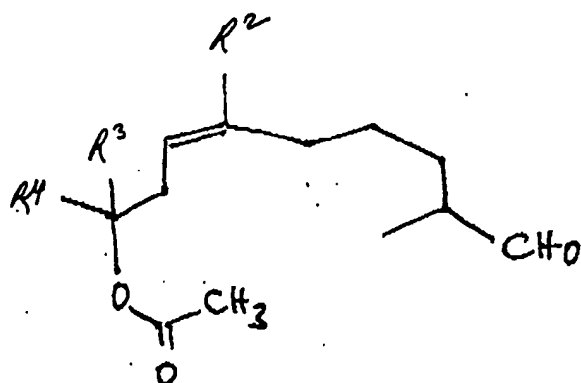
Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit $Z-Y = >C=C<$ kann aus einer Verbindung der Formel 1 durch Aldolreaktion mit einer Verbindung der Formel 2 hergestellt werden. In dem nachfolgenden Reaktionsschema bedeutet P eine in der Epothilon-Chemie übliche Schutzgruppe, beispielsweise eine Silylgruppe. Danach setzt man die erhaltene Verbindung der Formel 3 unter Ringschluss (Lakton-Bildung) zu einer Verbindung der Formel 4 um.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I mit $Y-Z = >\underline{C-O-C}<$ (Epoxidring) kann man dadurch herstellen, dass man eine Verbindung der Formel 5 mit einer Verbindung der Formel 6 in einer Aldolreaktion umsetzt. Die resultierende Verbindung der Formel 7 kann man nach Freisetzung der Aldehydgruppe aus dem Acetal in einer Aldolreaktion zyklisieren, wonach man das erhaltene Lakton in 12,13-Stellung einer Epoxydierung unterwirft.

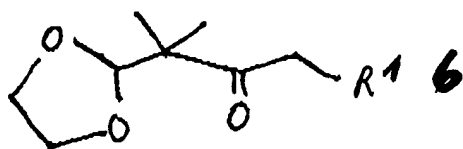
4



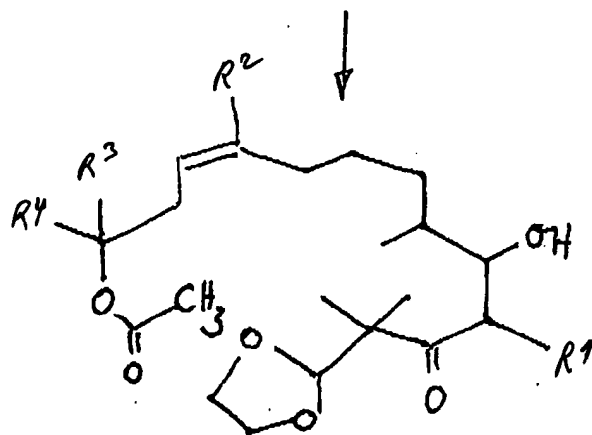
5



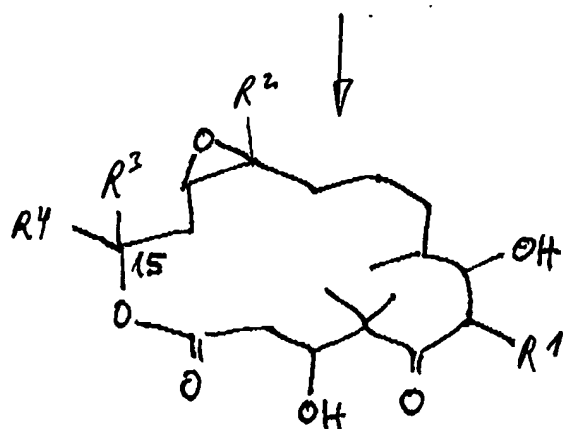
5



6



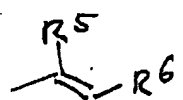
7



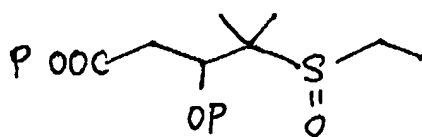
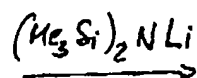
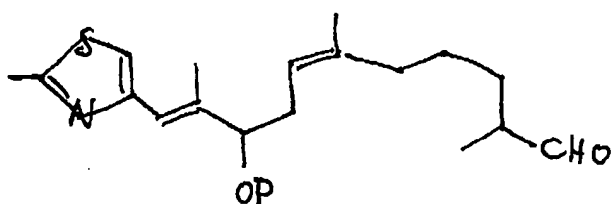
8

Nachstehend wird die Erfindung durch 2 Synthesebeispiele
näher erläutert.

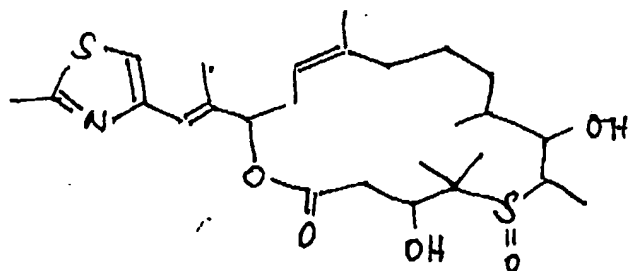
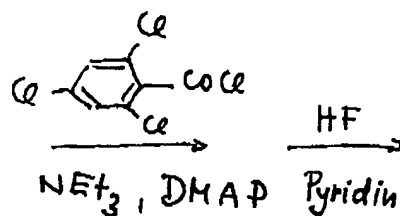
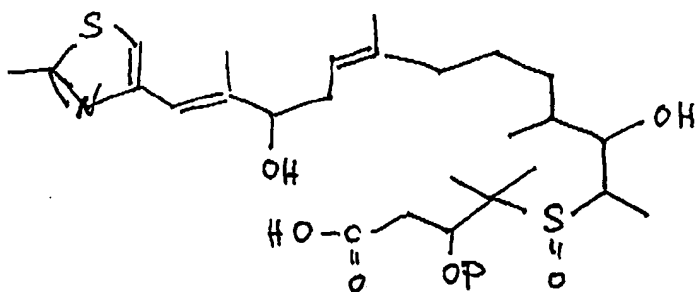
Synthesebeispiel Ia: $X = SO$, $R^1, R^2 = CH_3$

$z-y = C=C$, $R^3 = H$, $R^4 =$ 

mit $R^5 = CH_3$, $R^6 = 4-(2\text{-Methylthiazolyl})$

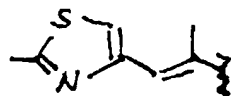


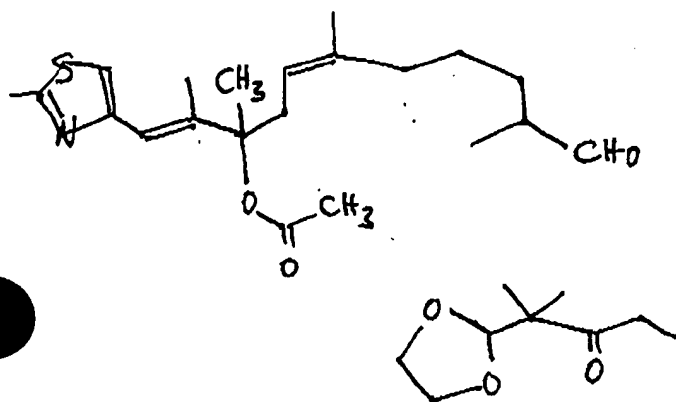
P = Schutzgruppen, z.B. Silyl



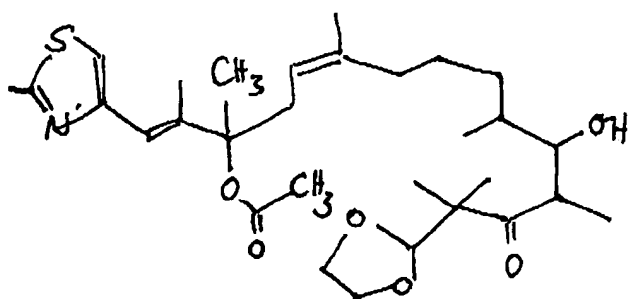
= 5-Thiaepokilon D

Synthesebeispiel Ib: $X = C=O$, $R^1, R^2 = CH_3$,

$Z-Y = >C=O<$, $R^3 = CH_3$, $R^4 =$ 



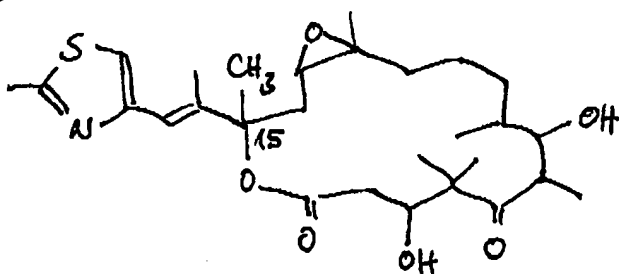
LDA \rightarrow



1. Ceramium-
nitrat \rightarrow

2. $+BnLi$

3. Dimethyldioxiran



= 15-Methyleptolide B

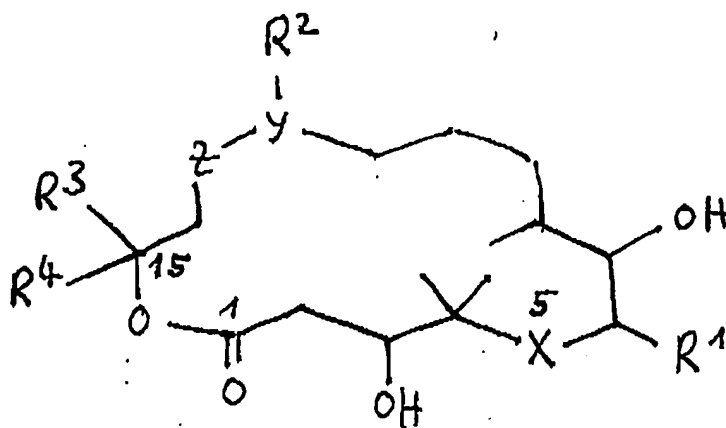
Unser Zeichen: 13171

Neue Deutsche Patentanmeldung

Hoefle

Patentansprüche

1. Epothilon der allgemeinen Formel (I):



mit den folgenden Bedeutungen

$X = >C=O$ oder $>S=O$ und/oder

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl und/oder

$R^2 = H$ oder C_{1-6} -Alkyl und/oder

$Y-Z = >C=C<$ oder $>\underline{C-O-C}<$ (Epoxidring) und/oder

$R^3 = H$, C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl und/oder

$R^4 =$ Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder $-C(R^5)=CHR^6$, wobei

$R^5 = H$ oder CH_3 und

$R^6 =$ Aryl oder Heteroaryl,

wobei für $X = >C=O$ nicht $R^3 = H$ ist,

sowie eine, mehrere oder alle denkbaren Kombinationen der Reste X , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 und $Y-Z$.

2. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei R^4 um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Bicycloaryl- oder Bicycloheteroarylrest handelt.

3. Epothilon nach Anspruch 1, wobei es sich bei R^6 um einen in der Epothilon-Chemie üblichen Aryl- oder Heteroarylrest handelt.

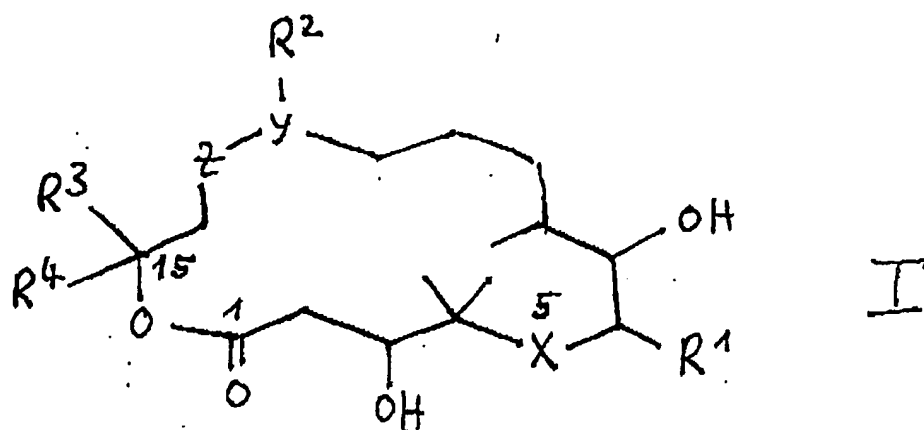
4. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Heteroarylrest um einen monocyclischen 5- oder 6-gliedrigen Heteroaromat handelt, der ein oder mehrere O- und/oder N- und/oder S-Atome im Ring aufweisen kann.

5. Epothilon nach Anspruch 3, wobei es sich bei dem Arylrest um einen Heteroaromaten mit einem oder mehreren und insbesondere 1, 2, 3 oder 4 Heteroatomen handelt.

6. Mittel zur Krebstherapie und/oder zur Behandlung sonstiger Zellwachstumsstörungen, bestehend aus oder enthaltend ein oder mehrere Epothilone gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche neben üblichen Hilfsstoffen.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft 5-Thiaepothilone und 15-disubstituierte Epothilone gemäß Formel I



mit den folgenden Bedeutungen:

$X = >C=O$ oder $>S=O$

$R^1 = C_{1-6}$ -Alkyl oder C_{2-6} Alkenyl

$R^2 = H$ oder C_{1-6} -Alkyl

$Y-Z = >C=C<$ oder $>C-O-C<$ (Epoxidring)

$R^3 = H$, C_{1-6} -Alkyl oder C_{2-6} -Alkenyl

$R^4 =$ Bicycloaryl, Bicycloheteroaryl oder $-C(R^5)=CH-R^6$,

wobei

$R^5 = H$ oder CH_3 und

$R^6 =$ Aryl oder Heteroaryl

wobei X nicht $>C=O$ bedeutet, wenn $R^3 = H$ ist.